



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

Tesis presentada por la Bachiller:

DANIELA FERNANDA VELÁSQUEZ FARFÁN

**Para optar el Título Profesional de
MÉDICO CIRUJANO.**

AREQUIPA - PERÚ

2016

DEDICATORIA

Este trabajo de tesis lo dedico a mis padres, por brindarme apoyo no sólo profesional, sino emocional, por darme ánimos, sonrisas, gracias a ellos pude terminar toda mi carrera, especialmente el último año que fue el más arduo de toda mi formación profesional.

Así mismo se la dedico a mis amigos, los cuales me dieron ánimos y alegrías, por trabajar a mi lado y sacarme sonrisas en los momentos de preocupación.

Dedico finalmente a todos aquellos que me apoyaron a realizar y concluir mi tesis profesional.

AGRADECIMIENTO

Por la realización del presente trabajo de tesis, quiero agradecer a Dios, por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad uno de mis más grandes sueños.

A mis padres por darme la oportunidad de estudiar y ser una profesional, por la paciencia y dedicación que me brindaron desde el inicio.

A mi asesor de tesis, Dr. Gonzalo Mendoza del Solar, por su dedicación, y que con sus conocimientos, experiencia, su paciencia y motivación ha logrado que pueda terminar mi tesis con éxito.

También me gustaría agradecer a mis maestros durante toda mi carrera profesional, porque todos han aportado a mi formación.

Así mismo a mis amigos, que me apoyaron en llevar adelante este trabajo de investigación, por el tiempo invertido y por toda la dedicación que tuvieron y que conformaron mi equipo de trabajo.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional, a las que quiero agradecerles sus consejos, apoyo, compañía, y amistad, en los momentos más aciagos de mi vida. Todos están aquí conmigo y en mi corazón.

RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo descriptivo observacional de corte retrospectivo, cuyo propósito fue determinar la frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012. La población de estudio estuvo constituida por 59 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo. La técnica empleada fue la observación documental y como instrumento se empleó la ficha de recolección de datos. El análisis estadístico consistió en estadística de tendencia central.

Los resultados muestran que la frecuencia del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012 es de 32,77%. La edad promedio de las pacientes fue de 50 años, la mayoría con instrucción secundaria; de estado civil casadas o convivientes; la ocupación más frecuente fue de amas de casa; la mitad de pacientes proceden de Arequipa. En cuanto a las características clínicas se observó que el tiempo de enfermedad promedio es de 20,83 meses, la tumoración, depresiones, retracción del pezón y secreción de sangre son las manifestaciones clínicas más frecuentes. El estadio clínico más frecuente al momento del diagnóstico es el III. El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal invasivo de grado 2 de diferenciación.

Los esquemas de tratamiento usados con más frecuencia son la Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia; así como la Cirugía + Quimioterapia adyuvante y la Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante. La recidiva de la enfermedad ocurre en 47,46%, afectando con más frecuencia al pulmón, recidiva local, cerebro, piel y huesos. El tiempo de recidiva es menor a tres años. La mortalidad por cáncer de mama triple negativo es de 42,37% y el tiempo de supervivencia es de 1 a 24 meses en 60% de casos.

ABSTRACT

An observational descriptive retrospective cohort, whose purpose was to determine the frequency, epidemiological, clinical, histological and treatment outcomes from triple negative breast cancer patients treated at the Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 - 2012 was conducted study consisted of 59 medical records of patients diagnosed with triple-negative breast cancer. The technique used was the documentary observation sheet and an instrument for data collection was used. Statistical analysis consisted of central tendency statistics.

The results show that the frequency of triple negative breast cancer patients treated at the Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 - 2012 is 32.77%. The average age of patients was 50 years, most with secondary education; marital status of married or cohabiting; was the most common occupation of housewives; half of patients come from Arequipa. As for the clinical characteristics was observed that the mean disease duration is 20.83 months, the tumor, depression, nipple retraction and secretion of blood are the most common clinical manifestations. The most frequent at diagnosis is clinical stage III. The most common histological subtype is the invasive ductal carcinoma grade 2 differentiation.

Treatment regimens frequently used are surgery + radiotherapy + adjuvant chemotherapy; and Surgery + adjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy + surgery + Adjuvant chemotherapy. Recurrence of the disease occurs in 47.46%, affecting most frequently the lungs, local recurrence, brain, skin and bones. The recurrence time is less than three years. Mortality from triple-negative breast cancer is 42.37% and the survival time is 1-24 months to 60% of cases.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN7

CAPÍTULO I

MATERIAL Y MÉTODOS9

CAPÍTULO II

RESULTADOS14

CAPÍTULO III

DISCUSIÓN Y

COMENTARIOS37

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y

RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES45

RECOMENDACIONES47

BIBLIOGRAFÍA48

ANEXOS

Proyecto de investigación52

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un problema de salud pública a nivel mundial, en la región de las Américas y en nuestro país, este grupo de enfermedades está asociado a una alta mortalidad y discapacidad aún a pesar de los grandes avances que se han obtenido en su diagnóstico y tratamiento. El cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo femenino. Es el segundo tumor maligno que afecta con mayor frecuencia a las mujeres en el Perú (1).

La incidencia global del cáncer de mama está aumentando en los últimos años; en Arequipa, esta enfermedad presentó una incidencia de 9,8% en el período comprendido entre los años 2006 – 2011. Según datos del Ministerio de Salud, Arequipa es una de las ciudades en las que se ha producido un descenso en la mortalidad por cáncer de mama, habiendo descendido de 6,1% en el año 2001, a 3,9% en el año 2011, es decir, que gracias a los avances en el tratamiento del cáncer de mama, existe un número importante de pacientes que presentan el cáncer de mama como una enfermedad crónica que requiere tratamiento, evaluación y seguimiento permanente a lo largo de varios años (1).

El cáncer de mama, es la neoplasia más frecuente en las mujeres, la misma que está asociada a morbilidad importante. Esta patología está influenciada por aspectos genéticos, individuales, hormonales, medio ambientales, entre otros. Existen múltiples variantes del cáncer de mama, la mayoría de los cuales responde a influencias hormonales de los estrógenos y progesterona que al actuar sobre el tejido mamario, contribuyen al desarrollo del proceso neoplásico.

Una de las variantes de la enfermedad es el cáncer de mama triple negativo, que es aquel que no está influido por tales hormonas y por tanto presenta una etiología mucho más compleja. Este tipo de cáncer ha sido definido por Oakman, como “un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica

heterogénea”, esta entidad viene llamando mucho la atención de la comunidad científica y de los investigadores debido a que esta patología es muy compleja, además, porque con el tratamiento casi no se obtienen los mismos resultados que en las otras variedades de cáncer de mama. Es por ello, que las pacientes con cáncer de mama triple negativo, son difíciles de tratar y su evolución en la mayoría de casos no es favorable.

La realización de este estudio, fue motivada porque durante el desarrollo del internado, se ha tenido la oportunidad de atender pacientes con cáncer de mama triple negativo y se ha podido comprobar que efectivamente su manejo es complicado y el pronóstico incierto, de allí que surgió nuestro interés para el desarrollo del estudio, porque constituyen un número reducido entre las otras variedades del cáncer de mama, pero su frecuencia parece estar aumentando, por lo que la investigación resulta de utilidad.

El estudio fue realizado mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes que han sido atendidas por el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo en el Hospital Goyeneche durante el periodo señalado y de acuerdo al cumplimiento de los criterios de inclusión. La presente tesis se ha organizado por capítulos que comprenden los materiales y métodos, resultados, discusión y comentarios, conclusiones, recomendaciones y anexos.

CAPÍTULO I

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. TÉCNICAS

Se utilizó como técnica la observación documental.

1.2. INSTRUMENTOS

1.2.1. Ficha de Recolección de datos: Este instrumento fue realizado por la investigadora y permitió obtener información acerca de las variables de estudio.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. UBICACIÓN ESPACIAL

El estudio de investigación fue realizado en el Hospital Goyeneche, que está ubicado en la Avenida Goyeneche s/n en el Distrito de Arequipa, en la Provincia, Departamento y Región Arequipa.

2.2. UBICACIÓN TEMPORAL

Estudio de tipo coyuntural que comprendió el período de enero del 2007 a diciembre del 2012.

2.3. UNIDADES DE ESTUDIO

2.3.1. Universo

Estuvo conformado por las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

2.3.2. Muestra

Para el desarrollo del estudio no se trabajó con muestra sino con el total de pacientes que hayan tenido diagnóstico inmunohistoquímico de cáncer de mama triple negativo en el período señalado y de acuerdo al cumplimiento de los siguientes criterios de selección:

De inclusión:

- Historias clínicas de pacientes mujeres sin límite de edad con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.
- Historias clínicas que consignaron todos los datos necesarios para la medición de las variables de estudio.

De exclusión:

- Historias clínicas que no contenían todos los datos necesarios para la medición de las variables.

Las unidades de estudio estuvieron conformadas por las historias clínicas.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. ORGANIZACIÓN

- Una vez que los jurados dictaminadores dieron su aprobación del proyecto de tesis, se solicitó una carta de presentación al Decano de la Facultad de Medicina Humana dirigida al Hospital Goyeneche para que el Director autorice la realización del estudio.
- La investigadora, previa coordinación con el tutor, identificó la población de estudio y procedió a solicitar las historias al archivo de historias clínicas. Cada historia fue minuciosamente revisada para la aplicación de la Ficha de Recolección de Datos.
- Cabe señalarse que para incluir a las pacientes en el estudio, se consideró a todas aquellas que habían tenido diagnóstico de cáncer de mama triple negativo entre el mes de enero del año 2007 al mes de diciembre del año 2012. De esta manera, se tuvo la oportunidad de realizar el seguimiento de cada caso para identificar la recurrencia, que por lo general se presenta a los tres años posteriores al diagnóstico, así como la sobrevida a tres y cinco años, por tanto, el seguimiento de las pacientes se realizó hasta el mes de diciembre del 2015.
- Cuando se concluyó la recolección de datos, se realizó la base de datos en el Programa Excel y el análisis estadístico de los resultados. Luego se elaboró el informe final de la investigación.

3.2. RECURSOS

Humanos:

La investigadora: Daniela Fernanda Velásquez Farfán.

Alumna de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad
Católica de Santa María.

Tutor: Dr. Gonzalo Mendoza del Solar Chávez.

Institucionales:

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.
Hospital Goyeneche.

Materiales:

Historias clínicas, instrumentos de recolección de datos, material de escritorio,
computadora, paquete estadístico.

Financieros:

Autofinanciamiento.

3.3 VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

La ficha de recolección de datos, fue sólo para el recojo de información, por lo que no requiere de validación. Fue elaborada por la investigadora con la orientación del tutor y de acuerdo a la operacionalización de las variables.

3.4 CRITERIOS Ó ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS

Para el análisis estadístico de las variables ordinales, se aplicó estadística descriptiva, es decir, promedio, mediana, moda, valor mínimo y máximo, desviación estándar de

las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron en número y porcentaje. Para la sistematización de los datos, se empleó la hoja de cálculo Excel 2003 y el paquete estadístico Epi info. Los resultados son presentados en tablas y gráficos.



CAPÍTULO II

RESULTADOS

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

FRECUENCIA DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO. HOSPITAL GOYENCHE, 2007 – 2012.

Pacientes con cáncer de mama triple negativo

$$\text{Frecuencia} = \frac{\text{Pacientes con cáncer de mama triple negativo}}{\text{Pacientes con cáncer de mama}} \times 100$$

$$\text{Frecuencia} = \frac{59}{180} \times 100$$

$$\text{Frecuencia} = 32,77\%$$

La frecuencia de cáncer de mama triple negativo, en relación a todos los cánceres de mama diagnosticados en el período 2007 – 2012 es de 32,77%

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 1

**PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
EDAD. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012**

EDAD (años)	F	%
< 35	2	3,39
35 – 59	45	76,27
60 a más	12	20,34
TOTAL	59	100

Elaboración propia

Promedio: 50 años; valor mínimo: 31 años; valor máximo: 82 años; desviación estándar: $\pm 12,28$ años.

Las edades de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo están mayormente ubicadas en el rango entre los 35 a 59 años (76,27%), el 20,34% tiene de 60 años a más y el 3,39% son mujeres menores de 35 años.

La edad promedio de nuestras pacientes fue de 50 años.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 2

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN NIVEL DE INSTRUCCIÓN. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012

NIVEL DE INSTRUCCIÓN	F	%
Ninguno	6	10,17
Primaria	16	27,12
Secundaria	29	49,15
Superior	8	13,56
TOTAL	59	100

Elaboración propia

El nivel de instrucción más frecuente fue el secundario en 49,15%, en segundo lugar la primaria en 27,12%; el 13,56% de pacientes tenían instrucción superior y ninguna instrucción el 10,17%.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 3

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN ESTADO CIVIL. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012

ESTADO CIVIL	F	%
Soltera	15	25,42
Casada	24	40,67
Conviviente	8	13,57
Viuda	3	5,08
Separada	6	10,18
No refiere	3	5,08
TOTAL	59	100

Elaboración propia

El estado civil que predominó en la población de estudio fue casada en 40,67%, solteras en 25,42%, convivientes en 13,57%, separadas en 10,18% y viudas en 5,08%. Ha habido un 5,08% de historias clínicas que no consignaron el estado civil.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 4

**PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
OCUPACIÓN. HOSPITAL GOYENCHE. 2007 – 2012**

OCUPACIÓN	F	%
Empleada	4	6,78
Obrera	1	1,69
Comerciante	4	6,78
Independiente	9	15,26
Desocupada	4	6,78
Ama de casa	35	59,33
Estudiante	1	1,69
No refiere	1	1,69
TOTAL	59	100

Elaboración propia

En cuanto a la ocupación, destacan las amas de casa que representaron al 59,33% del total, luego las trabajadoras independientes en 15,26%, empleadas y comerciantes en 6,78% cada una. Otras ocupaciones son menos frecuentes.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 5

**PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
PROCEDENCIA. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012**

PROCEDENCIA	F	%
Arequipa	30	50,81
Puno	10	17,00
Moquegua	7	11,86
Tacna	4	6,78
Ilo	2	3,39
La Joya	2	3,39
Islay	2	3,39
Cusco	1	1,69
No refiere	1	1,69
TOTAL	59	100

Elaboración propia

La procedencia de la mayoría de las pacientes es Arequipa (50,81%), luego Puno en 17%, Moquegua en 11,86%; los demás lugares de procedencia comprenden Tacna e Ilo (10,17%), La Joya (3,39%), Islay en 3,39%, Cusco en 1,69%. Cabe señalar que en el 1,69% de historias no se consignó el dato.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 6

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN NIVEL SOCIOECONÓMICO. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012

NIVEL SOCIOECONÓMICO	F	%
Solvente	42	71,19
Insolvente	16	27,12
No refiere	1	1,69
TOTAL	59	100

Elaboración propia

El 71,19% de las pacientes son solventes, el 27,12% son insolventes y no refiere el 1,69.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 7

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN PARIDAD. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012

PARIDAD	F	%
Ninguno	10	16,95
1 a 2	22	37,29
3 a 4	18	30,51
5 a más	7	11,86
No refiere	2	3,39
TOTAL	59	100

Elaboración propia

En cuanto a la paridad se ha observado que el 37,29% de pacientes tenían entre uno a dos hijos, el 30,51% de tres a cuatro hijos, el 16,95% no tenía hijos y el 11,86% tenía de cinco hijos a más. El dato no fue consignado en el 3,39%.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 8

**PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
ÍNDICE DE MASA CORPORAL. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012**

ÍNDICE DE MASA CORPORAL	F	%
Bajo peso	3	5,08
Normal	39	66,10
Sobrepeso	14	23,74
Obesidad	3	5,08
TOTAL	59	100

Elaboración propia

El Índice de Masa Corporal fue normal en 66,10% de pacientes, sobrepeso en 23,74% y porcentajes similares de 5,08% que presentan bajo peso u obesidad.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 9

**PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
HÁBITOS NOCIVOS. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012**

HÁBITOS NOCIVOS	F	%
Sí consumen alcohol	9	15,25
Sí consumen drogas	2	3,39
No consumen	48	81,36
TOTAL	59	100

Elaboración propia

En cuanto a los hábitos nocivos, el 81,36% de pacientes refirió que no consumían alcohol, ni drogas, el 15,25% consumía alcohol y el 3,39% consumía drogas, pero éste consistía en masticar la coca.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 10

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN TIEMPO DE ENFERMEDAD. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012

TIEMPO DE ENFERMEDAD (meses)	F	%
1 – 12	41	69,49
13 – 24	9	15,25
25 a más	8	13,57
No refiere	1	1,69
TOTAL	59	100

Elaboración propia

Promedio: 20,83 meses; valor mínimo: 1 mes; valor máximo: 120 meses; desviación estándar: $\pm 31,16$ meses.

Se ha observado que el 69,49% de pacientes presentó un tiempo de enfermedad entre uno a doce meses, el 15,25% entre 13 a 24 meses, el 13,57% entre 25 meses a más. En 1,69% de casos, no se refiere el tiempo de enfermedad en la historia clínica.

El tiempo de enfermedad promedio fue de 20,83 meses antes del diagnóstico, observándose que el tiempo mínimo fue un mes y el máximo 120 meses.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 11

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN MANIFESTACIONES CLÍNICAS. HOSPITAL GOYENECH. 2007 – 2012

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	F	%
Tumoración	57	96,61
Secreción (sangre)	2	3,39
Retracción del pezón	3	5,08
Asimetría	1	1,69
Depresiones de la piel	4	6,78
Adenopatías	3	5,08
Otros	8	13,56
TOTAL	59	100

Elaboración propia

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con cáncer de mama triple negativo incluyen la tumoración en 96,61%, luego las depresiones en la piel (piel de naranja) en 6,78%, retracción de pezón en 5,08%, adenopatías en 5,08%, secreción sanguínea en 3,39%. Otras manifestaciones se observaron en 13,56% e incluyeron náuseas, vómitos, dolor epigástrico y ulceraciones en la mama.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 12

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN ESTADIO CLÍNICO. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012

ESTADIO CLÍNICO	F	%
IIa	6	10,17
IIb	7	11,86
IIIa	8	13,56
IIIb	28	47,46
IIIc	2	3,39
IV	4	6,78
No refiere	4	6,78
TOTAL	59	100

Elaboración propia

El estadio clínico de la enfermedad al momento del diagnóstico en la mayoría de casos fue IIIb en 47,46%, luego IIIa en 13,56%, el 11,86% fue IIb, IIa en 10,17%. El estadio IIIc se observó en 3,39%, el IV en 6,78% y en 6,78% no se refiere el dato.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 13

**PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
SUBTIPO HISTOLÓGICO. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012**

SUBTIPO HISTOLÓGICO	F	%
Carcinoma ductal invasivo	51	86,45
Carcinoma lobulillar invasivo	3	5,09
Carcinoma medular	2	3,39
Carcinoma ductal infiltrante mixto tubular esirro	1	1,69
Carcinoma coloide de mama	1	1,69
Carcinoma metacrónico bilateral de mama	1	1,69
TOTAL	59	100

Elaboración propia

El subtipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo en 86,45%, luego el carcinoma lobulillar invasivo en 5,09%, el carcinoma medular en 3,39%, entre los principales.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 14

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN GRADO DE DIFERENCIACIÓN. HOSPITAL GOYENECHÉ.

2007 – 2012

GRADO DE DIFERENCIACIÓN	F	%
Grado 1	1	1,69
Grado 2	40	67,80
Grado 3	18	30,51
TOTAL	59	100

Elaboración propia

El 67,80% de pacientes tenían grado de diferenciación 2, el 30,51% con grado 3 y el 1,69% con grado 1 de diferenciación.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 15
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
RESULTADOS DE REMISIÓN. HOSPITAL GOYENECHÉ.

2007 – 2012

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO	REMISIÓN				TOTAL	
	Sí		No			
	F	%	F	%	F	%
Quimioterapia adyuvante	5	83,33	1	16,67	6	100
Cirugía	0	0,00	1	100,00	1	100
Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía	4	66,67	2	33,33	6	100
Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante	5	55,56	4	44,44	9	100
Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia	2	50,00	2	50,00	4	100
Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Radioterapia	5	83,33	1	16,67	6	100
Cirugía + Quimioterapia adyuvante	5	71,43	2	28,57	7	100
Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia	9	81,82	2	18,18	11	100
Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia+ Otros	0	0,00	1	100,00	1	100
Cirugía + Radioterapia	2	50,00	2	50,00	4	100
Quimioterapia neoadyuvante + Radioterapia	0	0,00	2	100,00	2	100
Quimioterapia adyuvante + Radioterapia	0	0,00	1	100,00	1	100
Radioterapia + Otros	1	100,00	0	0,00	1	100

Elaboración propia

$X^2 = 0,5754$ $p > 0,05$

Se observa en la tabla precedente que la remisión de la enfermedad, se observó en el 83,33% de pacientes tratadas sólo con cirugía; en el 66,67% pacientes tratadas con Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía; en 55,56% de pacientes tratadas con Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante; en 50% de pacientes tratadas con Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia; el 83,33% de pacientes tratadas con Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Radioterapia también presentaron remisión de la enfermedad; el 71,43% de las pacientes tratadas con Cirugía + Quimioterapia adyuvante y en 81,8”% de tratadas con Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia.

Es decir, que los esquemas de tratamiento usados con más frecuencia y que tienen mejores porcentajes de remisión son la cirugía, quimioterapia neoadyuvante + cirugía, quimioterapia neoadyuvante + cirugía + radioterapia; quimioterapia neoadyuvante + cirugía + quimioterapia adyuvante entre otros.

Según resultados de la Prueba de Chi cuadrado, no existe diferencia estadísticamente significativa en la remisión obtenida de acuerdo a los diferentes esquemas de tratamiento utilizados.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 16
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
RESULTADOS DE RECIDIVA. HOSPITAL GOYENECHÉ. 2007 – 2012

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO	RECIDIVA				TOTAL	
	Sí		No			
	F	%	F	%	F	%
Cirugía	1	16,67	5	83,33	6	100
Quimioterapia adyuvante	-	-	-	-	1	100
Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía	2	33,33	4	66,67	6	100
Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante	4	44,44	5	55,55	9	100
Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia	0	0,00	4	100,00	4	100
Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Radioterapia	4	66,67	2	33,33	6	100
Cirugía + Quimioterapia adyuvante	4	57,14	3	42,86	7	100
Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia	4	36,36	7	63,64	11	100
Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia+ Otros	0	0,00	1	100,00	1	100
Cirugía + Radioterapia	2	50,00	2	50,00	4	100
Quimioterapia neoadyuvante + Radioterapia	-	-	-	-	2	100
Quimioterapia adyuvante + Radioterapia	-	-	-	-	1	100
Radioterapia + Otros	-	-	-	-	1	100

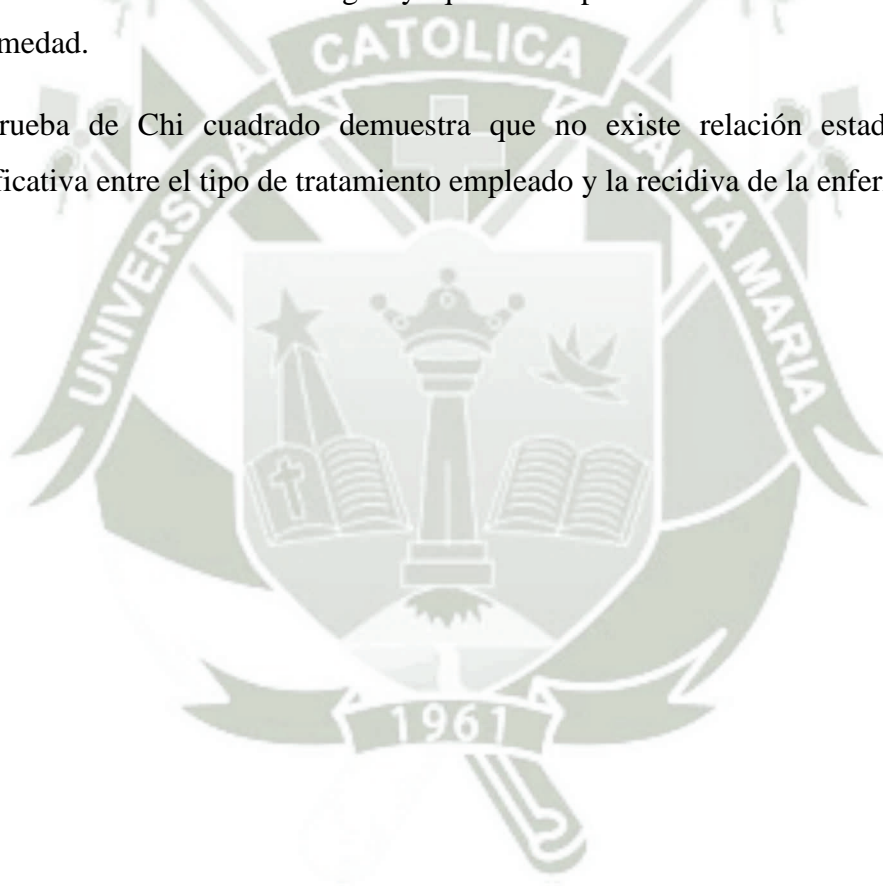
Elaboración propia

$X^2 = 0,0875$ $P > 0,05$

Se observa en la tabla precedente que la recidiva de la enfermedad, se observó en el 66,67% de pacientes tratadas con Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Radioterapia; en 57,14% de tratadas con Cirugía + Quimioterapia adyuvante; en 44,44% de pacientes tratadas con Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante, en 36,36% de pacientes tratadas con Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia.

El 100% de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante + cirugía + quimioterapia adyuvante + radioterapia, no presentaron recidiva, ni el 83,33% que fueron tratadas sólo con cirugía y que correspondió a los estadios IIa de la enfermedad.

La prueba de Chi cuadrado demuestra que no existe relación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento empleado y la recidiva de la enfermedad.



Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 17

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LA RECIDIVA. HOSPITAL GOYENECHÉ.

2007 – 2012

LOCALIZACIÓN	F	%
No recidiva	31	52,54
Local	6	10,18
Hueso	5	8,47
Cerebro	3	5,08
Pulmón	6	10,18
Piel	4	6,78
Cerebro y pulmón	2	3,39
Local y cerebro	1	1,69
Hueso, cerebro y pulmón	1	1,69
TOTAL	59	100

Elaboración propia

El 52,54% de pacientes no presentaron recidiva en todo el período de seguimiento, la recidiva local se presentó en 10,18% y en 10,18% de casos afectó al pulmón; el hueso es también afectado con una frecuencia de 8,47%, luego la piel en 6,78%, entre otros.

Las metástasis de la enfermedad se observan en 37,28%, siendo los órganos más afectados el pulmón, hueso y piel.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 18
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
TIEMPO DE RECIDIVA. HOSPITAL GOYENECHÉ.
2007 – 2012

TIEMPO DE RECIDIVA (meses)	F	%
No recidiva	31	52,54
Menos de 12	11	18,65
12 – 23	4	6,78
24 – 35	5	8,47
36 – 47	2	3,39
48 – 59	2	3,39
60 a más	4	6,78
TOTAL	59	100

Elaboración propia

Promedio: 28,64 meses; valor mínimo: 2 meses; valor máximo: 132 meses; desviación estándar: $\pm 34,06$ meses.

El tiempo de recidiva en 18,65% de pacientes fue menos de 12 meses, en 8,47% de 24 a 35 meses, en 6,78% entre 12 a 23 meses y entre 60 meses a más en 6,78%. No se presentó recidiva hasta el cierre del estudio en 52,54%.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 19

PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN MORTALIDAD. HOSPITAL GOYENECHÉ.

2007 – 2012

MORTALIDAD	F	%
Sí	25	42,37
No	20	33,90
No se sabe	14	23,73
TOTAL	59	100

Elaboración propia

La mortalidad por cáncer de mama triple negativo en el Hospital Goyeneche durante el periodo 2007 – 2012 es de 42,37%, el 33,90% aún permanece viva y en 23,73% de casos no se ha podido establecer, debido a que se han perdido en el seguimiento, ya sea porque no volvieron a acudir al hospital o porque luego del tratamiento inicial optaron por seguir el tratamiento en otra institución de salud.

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

TABLA 20

**PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO SEGÚN
TIEMPO DE SUPERVIVENCIA. HOSPITAL GOYENECHÉ.**

2007 – 2012

TIEMPO DE SUPERVIVENCIA (meses)	F	%
1 – 12	22	48,89
13 – 24	5	11,11
25 – 36	3	6,67
37 – 48	3	6,67
49 – 60	2	4,44
61 a más	10	22,22
TOTAL	45	100

Elaboración propia

Promedio: 25,88 meses; valor mínimo: 1 mes; valor máximo: 192 meses; desviación estándar: $\pm 35,56$ meses.

El tiempo de supervivencia del 48,89% de pacientes con cáncer de mama triple negativo está entre uno a doce meses; el 11,11% está entre 13 a 24 meses, en porcentajes similares de 6,67% está entre 25 a 36 meses o entre 37 a 48 meses. El 4,42% tiene un tiempo de supervivencia entre 49 a 60 meses y de 61 a más meses en 22,22%. El tiempo de supervivencia promedio es de 25,88 meses.

CAPÍTULO III

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En nuestro estudio se ha establecido que la frecuencia de cáncer de mama triple negativo en el hospital Goyeneche es de 32,77% en el periodo de estudio. Este resultado concuerda con un estudio de Mendoza del Solar y cols, que señalan que el cáncer de mama triple negativo corresponde al 30,8% de casos de cáncer de mama corresponden a este subtipo (1). Sin embargo, nuestros hallazgos son diferentes a los de los estudios de Vallejos y cols (2) y Amaral y cols (3) quienes reportan una alta incidencia de este tipo de cánceres, con una frecuencia de 21,3% en Perú, 24,6% en Venezuela; de 23,1% en México, y de 27% en Brasil.

Al observar los resultados acerca de las características epidemiológicas de la enfermedad, hemos tenido como resultados, que la edad promedio de nuestras pacientes es de 50 años, pero se ha observado que las mujeres que presentan este tipo de cáncer tienden a ser más jóvenes en comparación a mujeres con otros cánceres de mama, que por lo general presentan de 60 años a más.

El nivel de instrucción más frecuente fue secundaria, seguido del bajo nivel de instrucción de las mujeres que realizaron estudios primarios o de aquellas que no tienen estudios, este hallazgo nos parece importante, porque la literatura señala en el estudio de Bauer y cols, que el cáncer de mama triple negativo tiene mayor incidencia en mujeres de grupos socioeconómicos bajos, en quienes de seguro predomina el bajo nivel de instrucción (4).

Este resultado nos permite comentar, que el nivel de instrucción bajo si está asociado a un diagnóstico más tardío de las enfermedades debido al desconocimiento que suelen tener las personas poco instruidas respecto al autocuidado de la salud y sobre todo al reconocer aquellas situaciones como signos y síntomas que podrían indicar

enfermedad y por ende acudir a los servicios de salud para solicitar atención médica, es decir, que en las personas con bajo nivel de instrucción podría darse un diagnóstico más tardío de la enfermedad, a lo cual se agregan barreras de carácter geográfico, ruralidad, escasos recursos económicos, escaso apoyo social y además de barreras culturales que se relacionan con la baja instrucción.

El estado civil también nos ha llamado la atención, puesto que en nuestros resultados se ha encontrado un porcentaje más alto de mujeres casadas, pero también de mujeres solteras o separadas, en el caso de las solteras podemos explicar varios casos en el sentido de que se trata de pacientes jóvenes cuyas edades se sitúan en la tercera década de la vida, por lo que se podría asumir que el diagnóstico de la enfermedad definitivamente afecta su proyecto de vida y sus planes futuros por lo que posiblemente por ello no se casaron o formaron una familia, pero también hay varias mujeres separadas que fueron abandonadas por sus parejas después del diagnóstico en varios casos. Estos resultados nos ponen de manifiesto una vez más el impacto negativo que esta enfermedad tiene no solo para la mujer que la padece, sino también para la sociedad en su conjunto afectando la estructura familiar.

En cuanto a la ocupación destaca la de ama de casa, luego las trabajadoras independientes, comerciantes y empleadas, otros estudios no refieren datos sobre esta variable, pero podría ejercer influencia indirecta sobre el nivel socioeconómico de la población, dado que personas que no trabajan y si no cuentan con el apoyo de una pareja, posiblemente tendrían menor nivel socioeconómico.

Se ha observado en nuestro estudio, que la mitad de las pacientes que conformaron nuestra serie proceden de Arequipa, otras procedencias incluyen la macro región sur, al ser el Goyeneche un hospital de referencia, principalmente en la especialidad de Oncología, el distrito de La Joya y la provincia de Islay también presentaron algunos casos. Se ha señalado en la literatura que la ruralidad es un factor importante a tener en cuenta debido a que está relacionado a un acceso más difícil a los servicios de

salud especializados y por tanto, vivir en una zona rural podría influir en el retraso del diagnóstico.

Algo menos de las tres cuartas partes de pacientes fueron clasificadas como solventes, el 27,12% son insolventes, por lo que la institución a través del SIS es quien asume los gastos que demandan la atención de las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Otra de las variables sociodemográficas consideradas en nuestro estudio fue la paridad, sobre ella observamos que el 16,95% de pacientes no tenía hijos, el 37,29% tenía de uno a dos hijos; algo menos de la mitad de pacientes eran multíparas. Estos hallazgos han sido reportados por la literatura al indicar que el embarazo temprano constituye un factor protector contra el cáncer de mama pero aquellos producidos por influencias hormonales (5). De forma opuesta, se ha señalado que en el CMTN, la gestación parece ser un factor de riesgo importante. Un estudio realizado por Phipps et al. (6) encontraron que las mujeres que tienen un mayor número de hijos (tres o más partos) tenían 1,4 veces el riesgo de desarrollar un CMTN, sin embargo, aquellas mujeres multíparas (tres o más partos) tuvieron 22% menos riesgo de desarrollar tumores hormonales, es decir, que la multiparidad está asociada con un riesgo disminuido de tumores hormonales, pero con un riesgo incrementado para el desarrollo de CMTN, hecho que se ha observado en nuestro estudio.

El Índice de Masa Corporal, es una variable de la cual se ha escrito mucho en el estudio de la epidemiología del cáncer de mama, los estudios han señalado que existe relación entre la obesidad y el cáncer de mama hormonal en mujeres posmenopáusicas, relación que está claramente establecida (7), esto se explica por el mecanismo de la conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa (8). Sin embargo, se ha demostrado que los cánceres triple negativo no tienen dependencia hormonal, por lo que aún está en discusión su relación con el sobrepeso.

Un estudio realizado por Pieboron y Frankenfeld en más de 24 mil pacientes con cáncer de mama, reporta que las mujeres premenopáusicas y obesas tienen 1,4 veces el riesgo de enfermar de un CMTN. Los autores sugieren que esto tiene implicancia desde el punto de vista de tamizaje, ya que las mujeres con un mayor índice de masa corporal deberían tener un seguimiento más frecuente (9).

La frecuencia de mujeres que en nuestro estudio señalaron tener hábitos nocivos fue baja, destacó el reporte de consumo de alcohol en 9 de las 59 pacientes y el uso de coca para masticar en dos de las 59 pacientes. Nuestros resultados concuerdan con el hallazgo de Kabat y cols quienes al estudiar a más de 140 mil mujeres mostró que no existía asociación entre el fenotipo triple negativo con el consumo de alcohol o tabaco, pero sí se observó una ligera asociación positiva del consumo de estas sustancias con los tumores de mama hormonales (10).

En cuanto a las características clínicas, hemos encontrado en nuestro estudio que el tiempo de enfermedad promedio de las pacientes antes del diagnóstico es de 20,83 meses, lo cual nos indica que el diagnóstico no se realiza de manera precoz en la mayoría de casos, lo cual empeora el pronóstico en una enfermedad que de por sí tiene un pronóstico pobre.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestras pacientes fueron la tumoración, retracción del pezón, secreción de sangre, depresiones en la piel y la presencia de adenopatías; estas manifestaciones son similares a las que se presentan en los cánceres de mama dependientes de hormonas, por lo que clínicamente es difícil establecer si se puede tratar de un cáncer triple negativo o uno influido por las hormonas, de allí, la importancia de realizar el tratamiento de manera precoz, dado el mal pronóstico del CMTN.

En nuestro estudio hemos observado que la mayoría de pacientes son diagnosticadas en estadio IIb de la enfermedad y en estadio IIIa, lo cual nos indicaría que la enfermedad está avanzada local y regionalmente. El 10,17% de casos son detectados en estadio II a, 11,86% en el IIb y en estadio IV el 6,78%.

Respecto a estos resultados, se puede comentar, que es importante que los profesionales de la salud realicen difusión mediante actividades de atención primaria de salud que incluye la educación para la salud y la prevención de las enfermedades respecto a la necesidad de que este tipo de enfermedades, sean diagnosticadas lo más precozmente posible, porque se obtienen mejores tasas de remisión de la enfermedad, menos recidivas, menos necesidad de tratamiento agresivos y sobre todo mejor pronóstico y menos recurrencias y menor afectación en la calidad de vida, por tanto, es necesario que las personas tengan un mayor empoderamiento para el cuidado de su salud y debe dárseles herramientas educativas que les permitan identificar precozmente cambios en las mamas para que puedan detectarse más casos en estadios tempranos.

En cuanto a los subtipos histológicos, se observó que más de las tres cuartas partes de casos, corresponden a carcinomas ductales invasivos, un porcentaje menor a carcinomas lobulillares invasivos, también llamado variable pleomórfica, entre otros. Nuestros hallazgos concuerdan con la literatura que señala que la mayoría de cánceres de mama triple negativo son carcinomas ductales invasivos NOS - alto grado y carcinomas lobulillares invasivos de alto grado (11). Sin embargo, estos tipos histológicos también han sido reportados como de mal pronóstico (11).

El grado de diferenciación observado con más frecuencia en nuestro estudio fue el grado 2, en 67,80% de casos, luego el grado 3 en 30,51%. Nuestros resultados se asemejan al estudio de Morales y cols, quienes reportan que el grado histológico 3 fue estadísticamente más frecuente en los tumores triple negativo.

Al analizar los resultados del tratamiento en función a la remisión de la enfermedad, se observó que mayores porcentajes de remisión se obtuvieron con la cirugía como único tratamiento en casos en estadio IIa, luego con quimioterapia neoadyuvante + cirugía + radioterapia, también con quimioterapia neoadyuvante + cirugía, así como con cirugía + quimioterapia adyuvante + radioterapia. Se ha encontrado en la serie estudiada que la remisión se presenta en el 64,41% de pacientes.

El 35,59% de pacientes presentaron recidiva, habiéndose observado que el 100% de casos tratados con quimioterapia neoadyuvante + cirugía + quimioterapia adyuvante + radioterapia no tuvieron recidiva, ni el 83,33% de cánceres en estadio IIb tratados sólo con cirugía.

Se ha señalado que existen muchas controversias en cuanto a las estrategias de tratamiento actuales incluyen muchos agentes quimioterapéuticos, tales como las antraciclinas, taxanos, ixabepilona, y sales de platino, así como los agentes antiangiogénicos. Paradójicamente, los tumores de mama triple negativo pueden tener las mayores tasas de respuesta a una variedad de agentes de quimioterapia, a pesar de estar asociado con resultados más pobres en la supervivencia. Esto no permite, en la enfermedad avanzada, utilizar las tasas de respuesta a la quimioterapia como indicadores predictivos de supervivencia (4).

El estudio de Liedtke señala que la respuesta patológica a la terapia neoadyuvante es el mejor predictor de sobrevida global (14). Cuando se seleccionan a las pacientes según los subtipos de Lehmann se pueden observar tres tipos de respuesta: el subtipo basal 1, caracterizado por activación de genes de proliferación y ciclo celular, alcanza tasas de respuestas completas patológicas cercanas al 50%; el subtipo basal 2, caracterizado por señalización de factores de crecimiento, no se consiguen respuestas patológicas completas posquimioterapia; finalmente, el subtipo apocrino, que expresa receptores para andrógenos, tiene muy pobre respuesta a la quimioterapia, pero son los de mayor supervivencia (13) (14).

Nuestros resultados concuerdan con lo señalado por la literatura que indica que los tumores triple negativo no sólo son heterogéneos con respecto a la respuesta al tratamiento, sino también, con respecto a la supervivencia (15).

Hemos observado que el 47,46% de pacientes con cáncer de mama triple negativo presentaron recidiva de la enfermedad, siendo los lugares de recidiva más frecuentes la local y el pulmón, luego el hueso, cerebro, así como la piel. El 37,28% de pacientes presentan metástasis, muchas de ellas ya desde el momento del diagnóstico, siendo

los órganos más afectados el pulmón, cerebro y la piel. En nuestro estudio se observó que el tiempo en el que se produce la recidiva es por lo general menor a un año en la mayoría de casos y entre los dos a tres años; después de los tres años, la frecuencia de recidiva disminuye a casi la mitad.

Los estudios señalan que el riesgo de muerte y la recurrencia a distancia son mayores entre mujeres con cánceres de mama triple negativo y la forma de desarrollar la recurrencia es diferente. Los cánceres de mama triple negativo presentaron recurrencia durante los tres primeros años y declinaba rápidamente después, en cambio, lo cual también se ha observado en nuestro estudio. A diferencia de los cánceres de mama no triple negativo que según la literatura tienen una tasa de recurrencia consistente durante todo el periodo de seguimiento (16). Además, tuvieron mayor incidencia de metástasis viscerales y de tejidos blandos que óseas (17) (18), alta tasa de metástasis a cerebro (19) y a pulmón (20) y alta tasa de recurrencia local (17), eventos que también se han observado en nuestro estudio. La correlación entre el tamaño del tumor y el número de ganglios positivos fue débil comparado con los que no expresan CK5/6, lo que sugiere que estos tumores pueden poseer un mecanismo diferente de diseminación metastásica (21).

En nuestro estudio, la mortalidad por cáncer de mama triple negativo fue de 42,37%, y el tiempo de supervivencia en 48,89% de pacientes con cáncer de mama triple negativo está entre uno a doce meses; el 11,11% está entre 13 a 24 meses, en porcentajes similares de 6,67% está entre 25 a 36 meses o entre 37 a 48 meses. El estudio de Liu y cols, señala que en las pacientes muy jóvenes tienen la supervivencia libre de enfermedad corta ($p = 0,031$), mientras que no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global (SG) ($P = 0,075$). En el análisis multivariado, el estado de los ganglios linfáticos metastásicos fue un predictor significativo de menor supervivencia (22).

Por último y de acuerdo a nuestros resultados, se puede señalar que siendo éste un tipo de cáncer agresivo, con una alta tasa de recidiva y de presentación más temprana

de éstas, es necesario insistir en la importancia del diagnóstico precoz, mediante los métodos de rutina, pero también de ofrecer a las pacientes el mejor tratamiento que según las evidencias dadas por las investigaciones y ensayos clínicos se les pueda ofrecer, puesto que la evidencia nos indica que este cáncer afecta generalmente a mujeres de menos edad, premenopáusicas y al no tener influencia de las hormonas, su manejo resulta más complicado y el pronóstico pobre.



CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA

La frecuencia del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012 es de 32,77%.

SEGUNDA

Las características epidemiológicas del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012, indican que la edad promedio de las pacientes fue de 50 años, la mayoría con instrucción secundaria; de estado civil casadas o convivientes; la ocupación más frecuente fue de amas de casa; la mitad de pacientes proceden de Arequipa y la otra mitad de la Macro Región Sur. La mayoría de pacientes son solventes. La paridad de las pacientes es de uno a dos hijos en la mayoría de casos. El Índice de Masa Corporal fue normal, más de las tres cuartas partes no consumen alcohol, tabaco ni drogas.

TERCERA

En cuanto a las características clínicas se observó que el tiempo de enfermedad promedio es de 20,83 meses, la tumoración, depresiones, retracción del pezón y secreción de sangre son las manifestaciones clínicas más frecuentes. El estadio clínico más frecuente al momento del diagnóstico es el III.

CUARTA

Las características histológicas muestran que el subtipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal invasivo de grado 2 de diferenciación.

QUINTA

Los resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012 muestran que los esquemas de tratamiento usados con más frecuencia son la Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante + Radioterapia; así como la Cirugía + Quimioterapia adyuvante y la Quimioterapia neoadyuvante + Cirugía + Quimioterapia adyuvante.

La remisión de la enfermedad se presenta en 64,41% y la recidiva ocurre en 47,46%, los lugares de recidiva más frecuentes son el pulmón, recidiva local, cerebro, piel y huesos. El tiempo de recidiva es menor a tres años.

La mortalidad por cáncer de mama triple negativo es de 42,37% y el tiempo de supervivencia es de 1 a 24 meses en 60% de casos.

RECOMENDACIONES

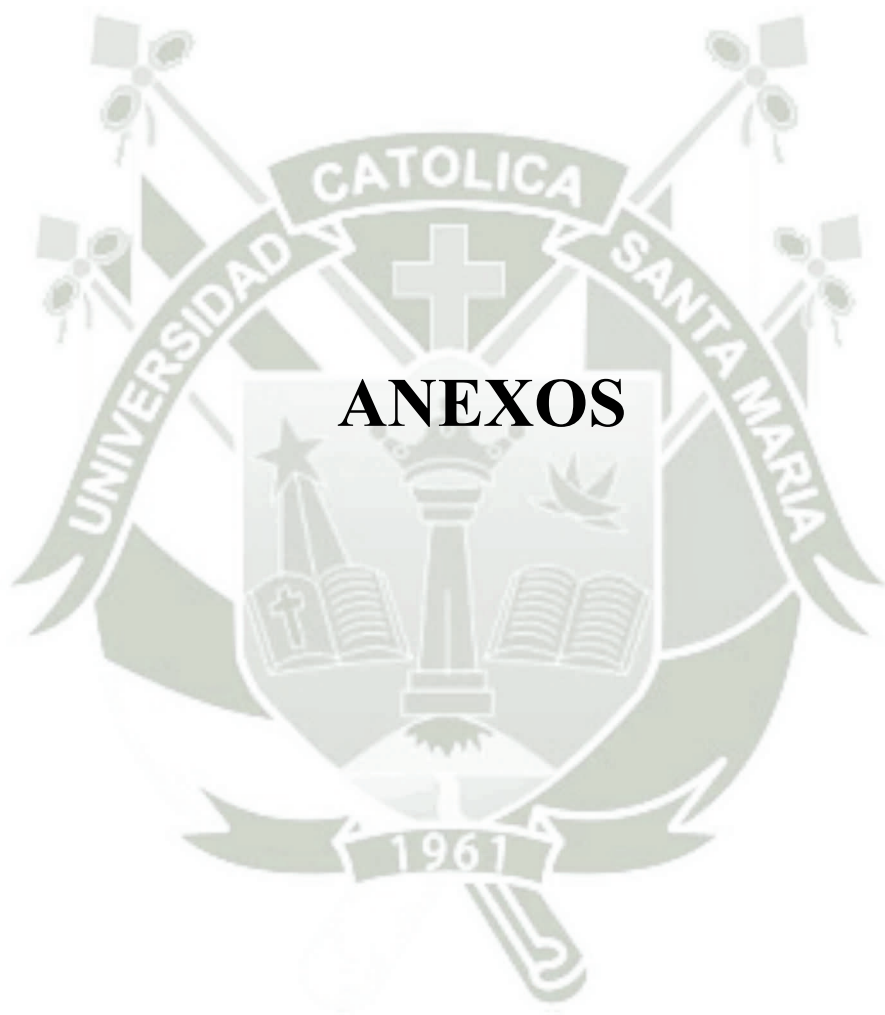
1. El personal de salud, en especial los médicos, enfermeras y obstetrices deben realizar constantes esfuerzos de educación sanitaria dirigidos a la comunidad para difundir conocimientos y prácticas preventivas acerca del cáncer de mama, a efectos de poder incrementar el diagnóstico de cánceres en estadios tempranos y así mejorar el pronóstico.
2. Es necesario mejorar la realización de las historias clínicas en el Hospital Goyeneche, debido a que en varios casos se ha encontrado ausencia de datos epidemiológicos importantes para el estudio de estos casos.
3. Es necesario que las pacientes que son diagnosticadas y tratadas en el hospital sean informadas acerca de la importancia que tiene el continuar de manera cumplida con las indicaciones del tratamiento, así como de la necesidad de acudir a sus controles médicos de acuerdo a las indicaciones dadas por los profesionales a efectos de poder tener datos más exactos para determinar mortalidad y supervivencia por la enfermedad.
4. Continuar monitorizando el comportamiento del cáncer de mama triple negativo en el hospital, mediante el seguimiento de los casos, así como con nuevos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendoza del Solar, G., Echegaray, A., Caso, C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev. méd. hered*;26(1):31-34, ene. 2015.
2. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):294-300. doi: 10.3816/CBC.2010.n.038.
3. Amaral AL, Vitral I, Koifman S. Triplenegative breast cancer in Brazilian women without metastasis to axillary lymph nodes: ten-year survival and prognostic factors. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2013;3(4):880-96.
4. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721-8.
5. Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ*. 1999;58(4):417-25
6. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(6):470-7.
7. de Waard F. Breast cancer incidence and nutritional status with particular reference to body weight and height. *Can Res*. 1995;35(11 Pt. 2):3351-6.
8. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-91.

9. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and metaanalysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(1):307-14. doi: 10.1007/s10549-012-2339-3
10. Kabat GC, Kim M, Phipps AI, Li CI, Messina CR, Wactawski-Wende J, et al. Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2011;22(5):775-83.
11. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
12. Morales, S., Novoa, A., Gil, L., Bernardi, S., Mac Donnel, M., Zwenger, A. Características clínicas y patológicas del cáncer de mama triple negativo y su comparación con los otros subtipos en pacientes del Hospital Provincial Neuquén. *Rev. argent. mastología*;33(119):127-137, jul. 2014.
13. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30(4):649-56.
14. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and longterm survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81.
15. Balko M, Wang K, Sanders ME, Kuba MG, Pinto JA, Doimi F, et al. Profiling of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies targetable molecular alterations in the treatment-refractory residual disease. *Cancer Research*. 2012;72(24):S3-6.
16. Dent RTM, Pritchard KI, Hanna WM, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-4434.

17. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in no denegative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:1533-1539.
18. Osbourne CR, Kannan L, Ashfaq R, et al. Clinical and pathological characterization of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl. 1):S118.
19. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, et al. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:197-202.
20. Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008;68:3108- 3114.
21. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/ glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1- related breast cancer. *Cancer Res* 2004;64:830- 835.
22. Liu, Y., Xin, T., Huang, Y., Shen, X., Li, L., Lv, J., Jin, H., Song, W., Teng, C., Jiang, Y. Pronóstico del cáncer de mama triple negativo en mujeres jóvenes: estudio retrospectivo de 216 casos. *Med Oncol*;31(12):222, 2014 Dec. Estados Unidos.



ANEXOS

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

PROYECTO DE TESIS PRESENTADO POR:

DANIELA FERNANDA VELÁSQUEZ FARFÁN

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

AREQUIPA - PERÚ

2015

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

I. PREÁMBULO

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres, la misma que está asociada a morbilidad importante. Esta patología está influenciada por aspectos genéticos, individuales, hormonales, medio ambientales, entre otros.

Una de las variantes de la enfermedad es el cáncer de mama triple negativo, que es definido por Oakman, como “un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea”, esta entidad viene llamando mucho la atención de la comunidad científica y de los investigadores debido a que esta patología es muy compleja, además, porque con el tratamiento casi no se obtienen los mismos resultados que en las otras variedades de cáncer de mama. Es por ello, que las pacientes con cáncer de mama triple negativo, son difíciles de tratar y su evolución en la mayoría de casos no es favorable.

Durante el desarrollo del internado, se ha tenido la oportunidad de atender pacientes con cáncer de mama triple negativo y se ha podido comprobar que efectivamente su manejo es complicado y el pronóstico incierto, de allí que surgió nuestra motivación para el desarrollo del estudio, porque constituyen un número reducido entre las otras variedades del cáncer de mama, pero su frecuencia parece estar aumentando, por lo que la investigación resulta de utilidad.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

Frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

1.2. DESCRIPCIÓN

a) Área de Intervención de Conocimiento

GENERAL: Ciencias de la Salud.

ESPECÍFICA: Medicina.

ESPECIALIDAD: Oncología.

LINEA: Cáncer de Mama.

b) Operacionalización de Variables

VARIABLE	INDICADOR	SUBINDICADOR	ESCALA
1. Características epidemiológicas	Edad	< 35 35 – 59 60 a más	Numérica discreta
	Nivel de instrucción	Ninguno, Primaria, Secundaria Superior	Categórica nominal
	Estado civil	Soltera, Casada, Conviviente Viuda, Separada	Categórica nominal
	Ocupación	Empleada, Obrera, Comerciante Independiente, Desocupada Ama de casa	Categórica nominal
	Procedencia	Arequipa, Puno, Cusco, Tacna, Moquegua, Lima, Otros	Categórica nominal
	Nivel socioeconómico	Solvente, Insolvente	Categórica nominal
	Paridad	Número de hijos vivos	Numérica discreta
	IMC	Bajo peso, Normal, Sobrepeso, Obesidad	Ordinal
	Hábitos nocivos	Alcohol, Tabaco, Drogas	Categórica nominal
2. Características clínicas	Tiempo de enfermedad	Meses	Numérica discreta
	Manifestaciones clínicas	Tumoración Secreción Retracción del pezón Asimetría de la mama Depresiones en la piel Adenopatías Otros	Categórica nominal
	Estadio clínico	Estadios según TNM	Ordinal
3. Características histológicas	Subtipo histológico	Carcinoma ductal invasivo Carcinoma lobulillar	Categórica nominal

4. Resultados según tipo de tratamiento		invasivo Carcinoma metaplásico Carcinoma mioepitelial Carcinoma neuroendocrino Carcinoma apocrino Carcinoma medular Carcinoma secretor mamario Otros	
	Grado de diferenciación	Grado 1 Grado 2 Grado 3 No precisado	Ordinal
	Tratamiento quirúrgico	Recidiva: Si / No Remisión: Si / No	Categórica nominal
	Quimioterapia neoadyuvante	Recidiva: Si / No Remisión: Si / No	Categórica nominal
	Quimioterapia adyuvante	Recidiva: Si / No Remisión: Si / No	Categórica nominal
	Radioterapia	Recidiva: Si / No Remisión: Si / No	Categórica nominal
	Agentes antiangiogénicos	Recidiva: Si / No Remisión: Si / No	Categórica nominal
	Localización de la recidiva	Local Hueso Cerebro Pulmón Otros	Numérica discreta Categórica nominal
	Tiempo de recidiva	Meses o años	
	Mortalidad	Si No	Numérica discreta
	Tiempo de supervivencia	Meses o años	

c) Interrogantes Básicas

¿Cuál es la frecuencia del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

¿Cuáles son las características epidemiológicas del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012?

¿Cuáles son las características clínicas del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012?

¿Cuáles son las características histológicas del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012?

¿Cuáles son los resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012?

d) Tipo de investigación

El presente estudio es de tipo descriptivo observacional de corte retrospectivo.

1.2. JUSTIFICACIÓN

La relevancia científica del estudio, se sustenta en el hecho de que el cáncer de mama es la neoplasia maligna que afecta con más frecuencia a la mujer y en el caso de los casos que son triples negativos, constituyen un reto para el médico tratante debido a la compleja identificación de esta enfermedad, pero además, porque se trata de un tipo de cáncer, para el cual, aun en la actualidad no hay tratamientos específicos, sino más bien se realiza de forma casi empírica. Por otro lado, las grandes sociedades de oncología médica mundial, como son la Sociedad Americana de Oncología Clínica

(ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) no tienen recomendaciones para abordar el diagnóstico, manejo y tratamiento de esta enfermedad, que es muy frecuente en la población afroamericana y latina (1).

El desarrollo del estudio tiene relevancia práctica porque a partir de los resultados obtenidos, se podrá mejorar la atención que reciben las pacientes con cáncer de mama triple negativo e incluso establecer un protocolo de manejo o guías que orienten su atención.

La relevancia social se justifica porque, a pesar de que el cáncer de mama triple negativo, es menos frecuente que los cánceres hormonales, un reciente estudio realizado en la ciudad, revela que la frecuencia del mismo es del 30,8%, pero también señala que el pronóstico es pobre debido a las dificultades en el manejo. Por tanto, se justifica el estudio, porque a partir de una mejor comprensión de este tipo de cáncer, se podrán ofrecer mejores posibilidades de tratamiento a las pacientes y así mejorar su sobrevida y calidad de vida.

El interés personal se suscitó por la observación de que algunas pacientes a las que se diagnostica cáncer de mama tripe negativo, presentan mal pronóstico y evolución de la enfermedad, lo cual afecta sus posibilidades de supervivencia.

La contribución académica consiste en que permitirá ampliar los conocimientos sobre el tema y también puede propiciar que se desarrollen nuevos trabajos de investigación.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

2.1.1. DEFINICIÓN

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una entidad que ha capturado mucho la atención de los investigadores y clínicos debido a su complejidad y resultados terapéuticos discordantes con los descritos para otros tipos de cáncer de mama (4). En la literatura biomédica existe abundante información al respecto, sin embargo, parece no haber aún un consenso en relación a la apropiada definición del término “triple negativo”. Una de las definiciones más apropiadas quizás es la señalada por Oakma et al. quienes definen el cáncer de mama triple negativo, como “un estado inmunohistoquímico para cánceres con biología y conducta clínica heterogénea” (1).

El CMTN es un concepto dentro de la oncología que nace luego que se reconocieran los diferentes perfiles genéticos del cáncer de mama. Luego de la identificación del subtipo basal del cáncer de mama -denominado así porque su perfil de expresión genético es similar al de células basales- se observó, durante la evaluación con paneles de inmunohistoquímica, que un grupo de ellos, además, se caracterizaba por la ausencia de expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (2) (3). Entonces se requiere de la triple negatividad de estos marcadores para poder identificar esta enfermedad; sin embargo, la realización de perfiles genéticos no es una práctica estándar para el diagnóstico convencional del cáncer de mama lo cual dificulta su apropiada identificación.

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un término usado para describir un grupo de tumores de mama biológicamente diverso que carece de expresión de ER, PR y HER-2 y que tiende a tener un mal pronóstico (3).

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

En los Estados Unidos, aproximadamente entre el 15 y 20% de todos los cánceres de seno son cáncer triple negativo o basales (basaloides) (5). Estudios realizados en el Perú, revelan que el 30,8% de casos de cáncer de mama corresponden a este subtipo (1).

Existe una relación muy importante con la ascendencia racial. Representa aproximadamente el 21% de todos los cánceres de mama en población afroamericana y el 15% de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajona (6). En población latina se han descrito también alta incidencia de este tipo de cánceres, con una frecuencia de 21,3% en Perú; de 24,6% en Venezuela; de 23,1% en México, y de 27% en Brasil (7) (8). Se han observado, además, tasas más altas de CMTN en mujeres jóvenes, que podría estar asociados con una mayor probabilidad de mutación en el gen BRCA1 (9).

Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de CMTN en mujeres de grupos socioeconómicos bajos. Algunos autores son escépticos frente a la asociación de este cáncer con factores étnicos, y postulan que su relación es principalmente con los bajos niveles socioeconómicos (10).

Históricamente, la relación entre la obesidad y el cáncer de mama hormonal está claramente establecida (11). Se propone que la relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonal en

las mujeres posmenopáusicas se debe al mecanismo de la conversión hormonal de las grasas periféricas a estrógeno por la enzima aromatasa (12). En contraste, como los cánceres triple negativo no tienen dependencia hormonal, su relación con el sobrepeso está en discusión.

En 2013, Pieboron y Frankenfeld realizaron una revisión sistemática, en la cual se incluyó once estudios, que incluían más de 24 mil pacientes con cáncer de mama. Encontraron que las mujeres premenopáusicas y obesas tienen 1,4 veces el riesgo de enfermar de un CMTN. Los autores sugieren que esto tiene implicancia desde el punto de vista de tamizaje, ya que las mujeres con un mayor índice de masa corporal deberían tener un seguimiento más frecuente (13).

Desde el punto de vista epidemiológico, los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están bien precisados, lo que impide estrategias de intervención claras. El embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama (14). Contradictoriamente, en el CMTN, la gestación parece ser un factor de riesgo importante. En 2011, Phipps et al. (15) encontraron que las mujeres que tienen un mayor número de hijos (tres o más partos) tenían 1,4 veces el riesgo de desarrollar un CMTN, sin embargo, aquellas mujeres multíparas (tres o más partos) tuvieron 22% menos riesgo de desarrollar tumores hormonales. Dicho de otra manera, la multiparidad está asociada con un riesgo disminuido de tumores hormonales, pero con un riesgo incrementado para el desarrollo de CMTN.

Otro estudio realizado con más de 140 mil mujeres mostró que no existía asociación entre el fenotipo triple negativo con el consumo de alcohol o tabaco, pero sí se observó una ligera asociación positiva del consumo de estas sustancias con los tumores de mama hormonales (16).

2.1.3. CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA

Se demostró que los análisis de expresión genética tienen el potencial de capturar la heterogenicidad de la enfermedad. Así se diferenció al cáncer de mama en subclases sólo con base en las diferencias observadas en dicho perfil y se demostró que la expresión de ER y HER-2 representa dos determinantes mayores de subgrupos moleculares del cáncer de mama (17). Considerando que las mamas consisten en dos capas celulares que pueden diferenciarse por la expresión de algunos marcadores celulares: una epitelial luminal bien diferenciada interna, y otra externa, a lo largo de la membrana basal (18), se inició el establecimiento de un sistema de clasificación de cáncer de mama distinguiendo cinco subgrupos moleculares usando agrupaciones jerárquicas no supervisadas (19).

Dos subtipos que son ER positivos: luminal A y luminal B que expresan citoqueratinas (CKs) de bajo peso molecular incluyendo CK7, CK8, CK18, y CK19 e integrina alfa-6 MUC1, BCL2, ER, PR, GATA3, y moléculas de adhesión de células epiteliales, y que por tanto, podrían originarse de una célula precursora luminal más diferenciada (18). Y otros tres, caracterizados por tener una expresión baja de ER y que denominaron: cáncer de mama basal-like (BCBL) caracterizado por la falta de expresión de ER, PR, HER-2 (por ej. BCTN) (20) y por la presencia de células mioepiteliales que expresan citoqueratinas basales como CK5/6, CK14, CK17, vimentina, p-caderina, aB cristalina, caveolinas 1 y 2, EGFR, y un alto índice de proliferación, cáncer de mama “erbB2-like/HER-2-like” que muestra expresión aumentada de genes asociados con el erbB2 y cáncer de mama normal-like (BCNL) porque comparte características del tejido mamario normal (18). Aunque

más bien, parece ser sólo un artefacto por tener un porcentaje de “contaminación alta” de tejido mamario normal en el espécimen (20). El término cáncer de mama basal-like radica en el parecido del patrón de expresión al observado entre las células normales basales/mioepiteliales de la mama por lo que se ha dicho que el cáncer de mama basal-like nace de dicha capa externa. O quizá se originen de células madre precursoras de células mioepiteliales basales (21). Esta clasificación no sólo es importante por las características moleculares, sino también porque los subtipos pueden pronosticar el comportamiento clínico de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total (19).

Tabla 1. Subtipos histológicos de cáncer de mama triple negativo y pronóstico

Pobre pronóstico
Carcinoma ductal invasivo NOS - alto grado
Carcinoma lobulillar invasivo - alto grado
Carcinoma metaplásico - alto grado
Carcinoma mioepitelial
Carcinoma neuroendocrino de alto grado (células en avena)
Buen pronóstico
Carcinoma apocrino - bajo grado
Carcinoma medular
Carcinoma secretor mamario
Carcinoma adenoide quístico
Carcinoma metaplásico - bajo grado (semejante al adenoescamoso y fibromatoso)

NOS: no especificado

La mayoría de carcinomas de mama triple negativo son carcinomas ductales invasivos de alto grado y carcinomas lobulillares invasivos de alto grado (también llamado variable pleomórfica). Sin embargo, el fenotipo triple negativo es compartido por muchos tipos de cáncer de mama con marcada heterogenicidad morfológica y clínica. Algunos subtipos están asociados con un mejor pronóstico y no se benefician con una quimioterapia agresiva. (Traducido de Oakman et al. Management of triple negative breast cancer (1).

2.1.4. ASOCIACIÓN ENTRE TRIPLE NEGATIVO Y BASAL LIKE

Los cánceres de mama basal-like (bcbl) representan 15 a 20% de todos los cánceres de mama (22) (23). Muchos piensan que los términos mama basal like (bcbl) y cáncer de mama triple negativo (cmtn) son sinónimos por las similitudes que guardan entre sí, pero no todos los cánceres de mama basal-like son triple negativo, ni tampoco, todos los triple negativo consisten en el subtipo biológico basal-like (19) (24) (25). Por ejemplo, de 15 a 45% de los cánceres de mama basal like han expresado er (19) (26) y 14% expresan her-2, (27) de 16 a 44% de los cánceres de mama triple negativo son negativos para todos los marcadores basales (27) (28), 7.3% de los cánceres de mama no triple negativo los expresan (29), y 71% de los cánceres de mama triple negativo son positivos para al menos un marcador basal (30), y la expresión de egfr puede encontrarse en 57% de los cánceres de mama basal-like pero solo en 8% de los cánceres de mama no basal-like (31). Además, se demostró que los subtipos moleculares no son el reflejo de estos parámetros clínicos, lo que le da más peso al argumento de que el cáncer de mama basal-like y el triple negativo no son mutuamente excluyentes (32), por ello, debemos ser consistentes en el uso del término triple negativo, y sólo usar el término basal-like cuando se refiere a estudios que lo definieron sobre la base de tinciones positivas a citoqueratinas basales. Si bien se pueden identificar

usando la expresión del perfil genético por análisis de datos de microarreglos tisulares (TMAs) y categorizarlos por inmunohistoquímica, no hay un método clínico validado para detectarlo.

2.1.5. FACTORES DE RIESGO

Los cánceres de mama basal-like y los triple negativos, afectan a mujeres con menarquia a menor edad, con más paridad, menor edad de embarazo a término, que amamantaron a menos hijos y por menos tiempo, y con mayor índice de masa corporal y relación cintura-cadera, especialmente entre las pacientes premenopáusicas, comparados con los luminal A. Además, quienes usaron métodos para suprimir la lactancia tuvieron mayor riesgo de un cáncer de mama basal-like que uno luminal A (22).

2.1.6. CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

Independientemente de cómo se defina a los cánceres de mama basal-like o triple negativo, la descripción morfológica de este subtipo de cáncer es consistente: de alto grado, ductal grande, ocasionalmente metaplásico, atípico, de tipo medular o adenoideo quístico (33) (34). Característicamente tienen una cuenta mitótica alta, escaso contenido estromal, muestran necrosis central, un borde de invasión agresivo, células apoptóticas y respuesta estromal linfocítica notable (33) (35).

2.1.7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los cánceres de mama triple negativo se caracterizan por una historia clínica agresiva. Varias series histológicas (33) (36) (37) de este grupo reportan datos de mal pronóstico clínico, inclusive comparado con pacientes con cáncer HER-2 positivo (36) (38). Tienen una supervivencia

menor a cinco años (77% comparados con 93% de otros tipos de cáncer) (36) (39). Tienden a presentarse como tumores poco diferenciados (grado 3) en estadios avanzados (III y IV) –16 veces más la posibilidad de ser cáncer de mama triple negativo que aquellas con estadios tempranos– y aún entre las etapas tempranas con alto grado –31 veces más probabilidad de ser cáncer de mama triple negativo que con grados 1 y 2 (40).

También tienden a ser más jóvenes que sus contrapartes. En el grupo de menores de 35 años, 57.1% tuvo cáncer de mama basal-like comparado con sólo 25% de los luminales A; lo que contrasta con la cohorte entera, donde 21% fueron basal-like y 55% luminal A. El cáncer de mama basal-like tuvo cinco veces la posibilidad de afectar a menores de 40 años comparada con los tumores luminal A, y 63% de los cánceres de mama triple negativo fueron diagnosticados antes de los 60 años comparados con menos de la mitad entre los otros tipos de tumor. Incluso, se ha propuesto que mujeres jóvenes con cáncer de mama triple negativo sean consideradas para pruebas genéticas aun en ausencia de antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario ya que tanto las portadoras y no portadoras de mutaciones de BRCA1 eran más jóvenes que las diagnosticadas con mutaciones de BRCA2 ($p = 0.01$). Hay mayor incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres afroamericanas con predominio de premenopáusicas, y entre premenopáusicas de descendencia afroamericana. Lo que no se sabe es si está relacionada con factores genéticos de la línea germinal, con factores ambientales, o con la combinación de ambos (17).

2.1.8. PRONÓSTICO

El mal pronóstico asociado con el cáncer de mama triple negativo se reconoció uniformemente examinando el resultado por los subtipos

intrínsecos, particularmente comparándolos con las clases de buen pronóstico como los luminal A (39). Interesantemente, los perfiles de pronóstico clásicos aplicados al grupo de cánceres de mama basal-like dieron uniformemente un mal pronóstico a pesar de variaciones significativas en la metodología y de un pequeño traslape de genes individuales.¹⁰ En un análisis retrospectivo de 49 pacientes con cánceres de mama basal-like (definido por la expresión de citoqueratinas basales), la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia total fueron inferiores cuando se aparearon por edad, estadio y grado con los controles sin expresión de citoqueratinas basales (42).

2.1.9. PATRONES DE RECURRENCIA

Los riesgos de muerte y recurrencia a distancia son mayores entre mujeres con cánceres de mama triple negativo y la forma de desarrollar la recurrencia es diferente. Los cánceres de mama triple negativo presentaron recurrencia durante los tres primeros años y declinaba rápidamente después, en cambio, los cánceres de mama no triple negativo tenían una tasa de recurrencia consistente durante todo el periodo de seguimiento (43). Además, tuvieron mayor incidencia de metástasis viscerales y de tejidos blandos que óseas (42) (44), alta tasa de metástasis a cerebro (45) y a pulmón (46), alta tasa de recurrencia local (42), y una edad menor (44). La correlación entre el tamaño del tumor y el número de ganglios positivos fue débil comparado con los que no expresan CK5/6, lo que sugiere que estos tumores pueden poseer un mecanismo diferente de diseminación metastásica (47).

2.1.10. TRATAMIENTO

a. Tratamiento Locorregional

El tratamiento locorregional del CMTN no es diferente a la de otros tipos de cáncer de mama invasivo. Aunque para este tipo de neoplasia se ha sugerido el manejo quirúrgico, no existen diferencias en la supervivencia a 10 años entre la mastectomía comparada con la cirugía conservadora (35-37). En el Perú, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se encontraron resultados similares en relación con la supervivencia de este tipo de pacientes (38).

Una consideración específica sobre el tratamiento quirúrgico, es la opción de la cirugía profiláctica en la mama contralateral en las pacientes con mutaciones en el gen BRCA1 (39). Las recomendaciones para el uso de radioterapia posoperatoria no son diferentes a los otros subtipos de cáncer de mama.

b. Tratamiento Sistémico

Existen muchas controversias en cuanto a las estrategias de tratamiento actuales incluyen muchos agentes quimioterapéuticos, tales como las antraciclinas, taxanos, ixabepilona, y sales de platino, así como los agentes antiangiogénicos. Paradójicamente, los tumores de mama triple negativo pueden tener las mayores tasas de respuesta a una variedad de agentes de quimioterapia, a pesar de estar asociado con resultados más pobres en la supervivencia. Esto no permite, en la enfermedad avanzada, utilizar las tasas de respuesta a la quimioterapia como indicadores predictivos de supervivencia (4).

c. Tratamiento Neoadyuvante y Adyuvante

La respuesta patológica a la terapia neoadyuvante es el mejor predictor de sobrevida global (48). Cuando se seleccionan a las pacientes según los subtipos de Lehmann se pueden observar tres tipos de respuesta: el subtipo basal 1, caracterizado por activación de genes de proliferación y ciclo celular, alcanza tasas de respuestas completas patológicas cercanas al 50%; el subtipo basal 2, caracterizado por señalización de factores de crecimiento, no se consiguen respuestas patológicas completas posquimioterapia; finalmente, el subtipo apocrino, que expresa receptores para andrógenos, tiene muy pobre respuesta a la quimioterapia, pero son los de mayor supervivencia (4) (48).

Los tumores triple negativo no sólo son heterogéneos con respecto a la respuesta al tratamiento, sino también, con respecto a la supervivencia. Se han descrito diversidad de alteraciones genéticas en las lesiones residuales. En 2012 Balko et al, realizaron un estudio con relación a la expresión y secuenciación de 450 oncogenes o genes supresores, identificando alteraciones moleculares en genes que pueden ser usados como blanco terapéutico, tales como las que participan en la vía PI3K/mTOR, amplificación en genes del ciclo celular, en la vía Ras/MAPK y reparación del DNA (49).

Estos hallazgos supondrían que el tratamiento adyuvante debería ser más racional (41). Sin embargo, existe a la fecha una discusión sobre los mejores regímenes de quimioterapia, siendo los más usados aquellos basados en antraciclinas y taxanos, aun cuando, el cisplatino ha mostrado una marcada eficacia en estas neoplasias (42)

d. Blancos emergentes para tratamiento

Tratamiento dirigido contra vías de proliferación: las señales proliferativas en formas de citoqueratinas, hormonas, o factores de crecimiento disparan cascadas intracelulares de señalización provocando cambios en la expresión genética. Muchos de sus componentes se sobreexpresan o tienen mutaciones en las células neoplásicas representando potenciales blancos de tratamiento (17).

Inhibición del receptor de cinasa: el cáncer de mama triple negativo está fuertemente asociado con la sobreexpresión de EGFR y, aunque el mayor beneficio de altas dosis de quimioterapia se demostró entre ellos, no se vio en un pequeño subgrupo de tumores EGFR positivos, que requieren terapias blanco adicionales (50). La señalización de EGFR se ha inhibido en otros tipos de cánceres con éxito clínico, igual usando anticuerpos contra EGFR como el cetuximab (51) o los inhibidores de la fosforilación del receptor, gefitinib y erlotinib (52). Además, parece que la inhibición de EGFR con quimioterapia tiene una mayor eficacia comparada con quimioterapia o terapia blanco solas (53), y que hay una radiosensibilidad mejorada por el uso de cetuximab en cáncer de mama basal-like/triple negativo (54). El receptor de factor de crecimiento c-KIT se expresa en cerca de 30% de los cánceres de mama basal-like (54). El imatinib inhibe c-KIT y tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Inhibidores de PARP: las roturas sencillas de las cadenas de ADN son usualmente reparadas por la vía de escisión de bases, de la cual la PARP1 es uno de los componentes centrales. En ausencia de

PARP, las roturas sencillas pueden degenerar a una rotura de doble cadena, que no puede ser reparada por las células con mutación de BRCA1 (56). La evidencia preclínica indica que hay apoptosis de las células BRCA-1 nulas porque son sensibles a los inhibidores de PARP1 (57). Además, el pretratamiento con un inhibidor de PARP1 puede mejorar el efecto de la quimioterapia con cisplatino in vitro en modelos preclínicos usando líneas celulares de cáncer de mama (58).

Inhibidores de multitirosina cinasa: Evidencias in vitro apoyan el uso del dasatinib particularmente en el grupo de cáncer de mama basal-like en el que varios receptores, como el receptor al factor de célula madre (c-kit), se sobreexpresan, se mutan, o ambos (59) (60).

Agentes antiangiogénicos: La terapia antiangiogénica provee un mecanismo apto para mejorar la eficacia al tratamiento en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Se han asociado concentraciones elevadas de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en pacientes con cánceres de mama triple negativo con una supervivencia libre de enfermedad más corta en comparación con los que no son cánceres de mama triple negativo (61). El VEGF-2 se ha reportado como un factor pronóstico entre pacientes con cáncer de mama triple negativo, indicando vías vasculares como un mecanismo para tratar a este tipo de cánceres de mama, por lo que se está llevando a cabo un estudio para investigar el efecto de agregar bevacizumab a la quimioterapia coadyuvante en cáncer de mama triple negativo (62).

3. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

3.1. Internacionales

Autor: Liu, Y., Xin, T., Huang, Y., Shen, X., Li, L., Lv, J., Jin, H., Song, W., Teng, C., Jiang, Y.

Título: Pronóstico del cáncer de mama triple negativo en mujeres jóvenes: estudio retrospectivo de 216 casos.

Fuente: Med Oncol;31(12):222, 2014 Dec. Estados Unidos.

Resumen: El objetivo de esta investigación fue comparar las características patológicas, clínicas y el pronóstico de los pacientes muy jóvenes y mayores con cáncer de mama triple negativo (TNBC). Las características basales tumorales, marcadores biológicos, y el pronóstico de los pacientes fueron comparados entre los muy jóvenes (< 35 años) y mayores (> 35 años). En los 216 casos de pacientes TNBC operables, 48 (22,2%) fueron menores de 35 años y 168 (77,8%) eran mayores de 35 años. Las pacientes muy jóvenes con TNBC habían mostrado un alto estadio clínico, más ganglios linfáticos positivos, Ck5 / 6 y / o expresión de EGFR ($p = 0,049$, $0,006$ y $0,011$, respectivamente). En comparación con las pacientes TNBC mayores. Las pacientes muy jóvenes tienen la supervivencia libre de enfermedad corta ($p = 0,031$), mientras que no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia global (SG) ($P = 0,075$). En el análisis multivariado, el estado de los ganglios linfáticos metastásicos fue un predictor significativo de menor supervivencia. El TNBC en pacientes muy jóvenes es un subtipo de cáncer de mama agresivo, pero la supervivencia global de las mujeres jóvenes y mayores con TNBC pacientes no tienen diferencias significativas (63).

Autor: Mehner, C., Hockla, A., Miller, E., Ran, S., Radisky, C., Radisky, S.

Título: Tumor producido por metaloproteinasas de matriz celular (MMP-9) impulsa la progresión maligna y metástasis de cáncer de mama triple negativo de tipo basal.

Fuente: Oncotarget;5(9):2736-49, 2014 May 15. Estados Unidos.

Resumen: Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) han sido implicados en diversas funciones en el desarrollo y la progresión del cáncer de mama. Si bien muchas de las diferentes MMP expresada en el cáncer de mama son producidas por las células del estroma de MMP-9 se produce principalmente por las propias células tumorales. Hasta la fecha, el papel funcional de producción de células de tumor de MMP-9 ha quedado claro. Aquí, mostramos que la MMP-9 producida en células de cáncer de mama humano se requiere específicamente para la invasión en cultivo celular y de la metástasis pulmonar en un modelo ortotópico de ratón de cáncer de mama de tipo basal. También encontramos que el MMP-9 producido de células tumorales promueve la vascularización del tumor con un impacto modesto sobre el crecimiento del tumor primario, y que el silenciamiento de MMP-9 en la expresión en células tumorales conduce a un programa transcripcional alterado consistente con la reversión a un fenotipo menos maligno. MMP-9 es el más altamente expresado en tumores triple negativos y en los basaloideos humanos, en los que nuestros datos sugieren que contribuye a la progresión metastásica. Nuestros resultados sugieren que MMP9 puede ofrecer un objetivo para las terapias anti-metastásicas de cánceres de mama triples negativos de tipo basal, un subtipo de pobre pronóstico con pocas opciones terapéuticas molecularmente disponibles (64).

Autor: Morales, S., Novoa, A., Gil, L., Bernardi, S., Mac Donnel, M., Zwenger, A.

Título: Características clínicas y patológicas del cáncer de mama triple negativo y su comparación con los otros subtipos en pacientes del Hospital Provincial Neuquén.

Fuente: Rev. argent. mastología;33(119):127-137, jul. 2014.

Resumen: Objetivo: Describir las características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama invasivo TN y compararlas con aquellas que presentaron tumores que expresan al menos un receptor positivo (+1RP). Materiales y métodos: Se analizaron retrospectivamente 185 pacientes con cáncer de mama invasivo que concurrieron al Hospital Provincial Neuquén entre enero de 2006 y diciembre de 2010. Las pacientes fueron agrupadas en aquellas con tumores TN y con +1RP.

Resultados: El 19,5% (36/185) de las pacientes presentó tumores TN y el 80,5% (149/185) +1RP. El seguimiento medio fue 2,5 años ($DE \pm 1,5$; rango 0-6 años) y la edad al diagnóstico fue $54,9 \pm 2,1$ años en TN versus $55,4 \pm 1$ años en +1RP. El grado histológico 3 fue estadísticamente más frecuente en los tumores TN que en los +1RP (73,5% vs. 41,8%; $p=0,0008$). Asimismo, los tumores TN fueron de mayor tamaño y estadio más avanzado que aquéllas con +1RP. La recurrencia fue estadísticamente más elevada en los TN (22,6% vs. 7,5%, $p=0,0132$). No se hallaron diferencias significativas tanto en la sobrevida global como en el tiempo libre de progresión en ambos grupos. Conclusión: Las pacientes con cáncer de mama triple negativo se presentaron con tumores de mayor tamaño, alto grado histológico y estadio más avanzado, que en el resto de las pacientes al momento del diagnóstico (65).

Autor: Sentís, M., Tortajada L.

Título: Características de imagen del carcinoma triple negativo.

Fuente: Rev. senol. patol. mamar. (Ed. impr.);25(1):22-31, ene.-mar.2012.

Resumen: El cáncer de mama triple negativo es un subtipo tumoral que puede no visualizarse en la mamografía y en la ecografía, donde frecuentemente presenta hallazgos indicativos de benignidad, mientras que todas las lesiones se visualizan en la resonancia magnética con hallazgos asociados a malignidad y con características morfológicas diferentes en otros subtipos tumorales. El patrón de recidiva de estos tumores también es distinto, por lo que cabe plantearse un esquema de seguimiento diferente del utilizado de otros subtipos tumorales (66).

Autor: Lacruz, J., Márquez, M., López, F., Borges, R., Valero, J., Valero O.

Título: Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Fuente: Rev. venez. oncol;24(2):98-106, abr.-jun. 2012.

Resumen: Estudio observacional, prospectivo no concurrente. Se evaluaron 472 pacientes con cáncer de mama entre enero 2004 y diciembre 2009. Solo en 269

pacientes se realizó la inmunohistoquímica, de estos 65 pacientes fueron clasificados como triple negativo, excluyendo 13 y quedando 52 pacientes. La incidencia fue del 11% y la sobrevida reportó un 11,5% a 5 años. El grupo etario predominante estuvo entre 60-69 años (34,6%). Los estadios tempranos y el grupo de edad de 40 a 49 años mostraron mayor sobrevida libre de enfermedad. El tipo histológico mixto y lobulillar presentaron menor sobrevida libre de enfermedad. Observamos que a mayor invasión ganglionar menor sobrevida libre de enfermedad, y al igual que en otros estudios, el tamaño tumoral y la metástasis ganglionares mantienen su valor pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad (67).

3.2. Nacionales y Locales

Autor: Mendoza del Solar, G., Echegaray, A., Caso, C.

Título: Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú.

Fuente: Rev. méd. hered;26(1):31-34, ene. 2015.

Resumen: Objetivos: Determinar el perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes atendidas en un hospital general de Arequipa, Perú. Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, realizado en el Hospital Goyeneche de Arequipa, Perú, entre enero del 2007 y diciembre del 2012. Se incluyeron 65 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama a quienes se les realizó estudio de receptores hormonales y Cerb-2 por inmunohistoquímica. Resultados: El 50,8% de casos expresaron RE, el 44,6% expresaron RP y el 23,1% expresaron Cerb-2. El 30,8% de mujeres con cáncer de mama fue triple negativo. Conclusiones: El perfil inmunohistoquímico de las pacientes con cáncer de mama es similar al de otros estudios. Más de la mitad, fueron receptores estrogénicos positivos por lo tanto sensibles a manipulación hormonal, un quinto de casos expresan Cerb-2, por ende candidatas a recibir tratamiento con anticuerpo monoclonal y un tercio fue triple negativo, por lo tanto de mal pronóstico (1).

Autor: Zaharia, M., Gómez, H.

Título: Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento.

Fuente: Rev. peru. med. exp. salud publica;30(4):649-656, oct.-dic. 2013.

Resumen: El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es una neoplasia maligna caracterizada por la ausencia de la expresión de los receptores de estrógeno, de progesterona y HER2. Estudios recientes han señalado que el CMTN es un grupo heterogéneo de distintas neoplasias, con pronósticos diferentes. Sin embargo, debido a que la realización de perfiles genéticos no es una práctica estándar para el diagnóstico convencional del cáncer de mama, se dificulta la apropiada identificación de este subtipo de cáncer de mama. El CMTN se caracteriza por tener patrones epidemiológicos de alta incidencia en poblaciones afroamericanas y latinas, y de menor incidencia en población caucásica y constituye un problema de salud pública por su elevada morbilidad y mortalidad. Ante la ausencia de blancos terapéuticos, la quimioterapia cumple un rol importante en el tratamiento, y muchos esfuerzos están destinándose a buscar otras combinaciones de quimioterapia y nuevas drogas, mientras que las actuales guías no especifican un tratamiento para este tipo de cánceres. En el presente documento se hace una revisión sobre las características epidemiológicas y clínicas, los posibles factores pronósticos y sobre algunas estrategias terapéuticas contra el CMTN (4).

Autor: Vera, Giuliano

Título: Cáncer de mama en la Unidad Oncológica del Hospital Nacional Daniel A. Carrión: aspectos histopatológicos e inmunohistoquímicos.

Fuente: Acta cancerol;37(1):5-7, 2009. Lima.

Resumen: Se detectaron 96 casos de cáncer de mama en la Unidad Oncológica desde el año 2004 al 2007, se seleccionaron los casos que tuvieron estudios de inmunohistoquímica para RE, RP y C-erb-B2, los que fueron 41 casos. De estos encontramos que 36 (87.8%) casos fueron ductal infiltrante, 02 (4.9%) casos carcinoma mucinoso y 01 (2.4%) tipo medular. Veintidós (54%) casos tuvieron

receptores de estrógeno positivo, 13 (32%) receptores de progesterona positivo, 02 (5%) casos C-erb-B2 positivos, 02 (5%) casos C-erb-B2 indeterminado y 14 (34%) casos triple negativo. En una aproximación a lo que sería la clasificación molecular en 37 casos debido a las características histopatológicas como el grado de diferenciación, la intensidad de positividad al receptor estrogénico y C-erb-B2 +++, de esta manera logramos encontrar que 19 (51.4%) casos corresponderían al Luminal A, 02 (5.4%) Luminal B, 02 (5.4%) HER2 neu + y 14 (37.8%) triples negativos que podrían corresponder al basal like o normal breast (68).



4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Determinar la frecuencia, características epidemiológicas, clínicas, histológicas y resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

4.2. Objetivos Específicos

Establecer la frecuencia del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

Describir las características epidemiológicas, clínicas e histológicas del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

Establecer los resultados del tratamiento del cáncer de mama triple negativo en pacientes atendidas en el Hospital Goyeneche, Arequipa 2007 – 2012.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

1.1. TÉCNICAS

Se utilizará como técnica la observación documental.

1.2. INSTRUMENTOS

1.2.1. Ficha de Recolección de datos: Este instrumento fue realizado por la investigadora y permitirá obtener información acerca de las variables de estudio.

2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

2.1. UBICACIÓN ESPACIAL

El estudio de investigación será realizado en el Hospital Goyeneche, que está ubicado en la Avenida Goyeneche s/n en el Distrito de Arequipa, en la Provincia, Departamento y Región Arequipa.

2.2. UBICACIÓN TEMPORAL

Estudio de tipo coyuntural que comprende el período de enero del 2007 a diciembre del 2012.

2.3. UNIDADES DE ESTUDIO

2.3.1. Universo

Está conformado por las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

2.3.2. Muestra

Para el desarrollo del estudio no se trabajará con muestra sino con el total de pacientes que hayan tenido diagnóstico inmunohistoquímico de cáncer de mama triple negativo en el período señalado y de acuerdo al cumplimiento de los siguientes criterios de selección:

De inclusión:

- Historias clínicas de pacientes mujeres sin límite de edad con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.
- Historias clínicas que consignent todos los datos necesarios para la medición de las variables de estudio.

De exclusión:

- Historias clínicas que no contengan todos los datos necesarios para la medición de las variables.

Las unidades de estudio están conformadas por las historias clínicas.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.1. ORGANIZACIÓN

- Una vez que los jurados dictaminadores den su aprobación del proyecto de tesis, se solicitará una carta de presentación al Decano de la Facultad de Medicina Humana dirigida al Hospital Goyeneche para que el Director autorice la realización del estudio.
- La investigadora, previa coordinación con el tutor, identificará la población de estudio y procederá a solicitar las historias al archivo de historias clínicas. Cada historia será minuciosamente revisada para la aplicación de la Ficha de Recolección de Datos.
- Cabe señalarse que para incluir a las pacientes en el estudio, se considerará a todas aquellas que hayan tenido diagnóstico de cáncer de mama triple negativo entre el mes de enero del año 2007 al mes de diciembre del año 2012. De esta manera, tendremos la oportunidad de realizar el seguimiento de cada caso para identificar la recurrencia, que por lo general se presenta a los tres años posteriores al diagnóstico, así como la sobrevida a tres y cinco años, por tanto, el seguimiento de las pacientes se realizará hasta el mes de octubre del 2015.
- Cuando se haya concluido la recolección de datos, se realizará la base de datos en el Programa Excel y el análisis estadístico de los resultados. Luego se elaborará el informe final de la investigación.

3.2. RECURSOS

Humanos:

La investigadora: Daniela Fernanda Velásquez Farfán.

Alumna de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad
Católica de Santa María.

Tutor: Dr. Gonzalo Mendoza del Solar Chávez

Institucionales:

Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica de Santa María.
Hospital Goyeneche.

Materiales:

Historias clínicas, instrumentos de recolección de datos, material de escritorio,
computadora, paquete estadístico.

Financieros:

Autofinanciamiento.

3.4 VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

La ficha de recolección de datos, es sólo para el recojo de información, por lo que no requiere de validación. Fue elaborada por la investigadora con la orientación del tutor y de acuerdo a la operacionalización de las variables.

3.4 CRITERIOS Ó ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LOS RESULTADOS

Para el análisis estadístico de las variables ordinales, se aplicará estadística descriptiva, es decir, promedio, mediana, moda, valor mínimo y máximo, desviación

estándar de las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresarán en número y porcentaje. Para la sistematización de los datos, se empleara la hoja de cálculo Excel 2003 y el paquete estadístico Epi info. Los resultados serán presentados en tablas.



IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

<div> <div>TIEMPO</div> <div>ACTIVIDADES</div> </div>	2015												2016			
	MAYO JULIO				AGOSTO OCTUBRE				NOVIEMBRE DICIEMBRE				ENERO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración del proyecto	X	X	X													
Presentación y aprobación del proyecto			X	X	X											
Recolección de Datos					X	X	X	X	X							
Elaboración del informe									X	X	X	X				
Presentación del informe final										X	X		X			

V. BIBLIOGRAFIA

1. Mendoza del Solar, G., Echegaray, A., Caso, C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev. méd. hered*;26(1):31-34, ene. 2015.
2. Oakman, C., Viale, G., Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. *Breast*. 2010;19(5):312-21.
3. Livasy, A., Karaca, G., Nanda, R., Tretiakova, S., Olopade, I., Moore, T., et al. Phenotypic evaluation of the basallike subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19(2):264-71.
4. Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30(4):649-56.
5. Susan G. Cáncer de seno triple negativo. Obtenido de <https://ww5.komen.org/uploadedFile>. Fecha de consulta: 15 – 6 – 2015.
6. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295(21):2492–2502.
7. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):294-300. doi: 10.3816/ CBC.2010.n.038.
8. Amaral AL, Vitral I, Koifman S. Triplenegative breast cancer in Brazilian women without metastasis to axillary lymph nodes: ten-year survival and prognostic factors. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2013;3(4):880-96.

9. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, Bégin LR, Goffin JR, Wong N, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(19):1482-5.
10. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer.* 2007;109(9):1721-8.
11. de Waard F. Breast cancer incidence and nutritional status with particular reference to body weight and height. *Can Res.* 1995;35(11 Pt. 2):3351-6.
12. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(8):579-91.
13. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and metaanalysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(1):307-14. doi: 10.1007/s10549-012-2339-3.
14. Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ.* 1999;58(4):417-25.
15. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller LH, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):470-7.
16. Kabat GC, Kim M, Phipps AI, Li CI, Messina CR, Wactawski-Wende J, et al. Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2011;22(5):775-83.
17. Olaya E. Cáncer de mama triple negativo, estado actual. *Rev Esp Med Quir* 2010;15(4):228- 236.
18. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. *Pathology* 2009;41:40-47.

19. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-10874.
20. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-1167.
21. Gluzi O, Gottschalk N, Pusztai L, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. Review. *Ann Oncol* 2009;20:1913-1927.
22. Millikan RC, Newman B, Tse C-K, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123-139.
23. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006;295:2492-2502.
24. Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among geneexpression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560-569.
25. Calza S, Hall P, Auer G, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population-based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res* 2006;8:R34.
26. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that over expresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
27. Rakha E, El-Sayed M, Green A, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32.
28. Tischkowitz M, Brunet J-S, Begin L, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007;7:134.
29. Tan D, Marchio' C, Jones R, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:27-44.

30. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, et al. Triple negative breast cancer: distinguishing between basal and non basal subtypes. Clin Cancer Res 2009;15:2302.
31. Korsching E, Packeisen J, Agelopoulos K, et al. Cytogenetic alterations and cytokeratin expression patterns in breast cancer: integrating a new model of breast differentiation into cytogenetic pathways of breast carcinogenesis. Lab Invest 2002;82:1525.
32. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol. 2009;27:1160-1167.
33. Fulford L, Easton D, Reis-Filho J, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. Histopathology 2006;49:22-34.
34. Jacquemier J, Padovani L, Rabayrol L, et al. Typical medullary breast carcinomas have a basal/myoepithelial phenotype. J Pathol 2005;207:260-268.
35. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. Clin Cancer Res 2005;11:5175-5180.
36. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterized series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. Int J Cancer 2005;116:340-50.
37. van de Rijn M, Perou CM, Tibshirani R, et al. Expression of cytokeratins 17 and 5 identifies a group of breast carcinomas with poor clinical outcome. Am J Pathol 2002;161:1991- 1996.
38. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. Clin Cancer Res. 2004;10:5367- 5374.

39. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8418-8423.
40. Stark A, Kapke A, Schultz D, et al. Advanced stages and poorly differentiated carcinoma only in white women: findings from a prospective cohort study of African-American and White-American women. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:405-414.
41. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* 2009;11:R31.
42. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrio D, Honrado E, et al. Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in no denegative invasive breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:1533-1539.
43. Dent RTM, Pritchard KI, Hanna WM, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007;13:4429-4434.
44. Osbourne CR, Kannan L, Ashfaq R, et al. Clinical and pathological characterization of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl. 1):S118.
45. Tsuda H, Takarabe T, Hasegawa F, et al. Large, central acellular zones indicating myoepithelial tumor differentiation in high-grade invasive ductal carcinomas as markers of predisposition to lung and brain metastases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:197-202.
46. Smid M, Wang Y, Zhang Y, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008;68:3108- 3114.
47. Foulkes WD, Brunet JS, Stefansson IM, et al. The prognostic implication of the basal-like (cyclin E high/p27 low/p53+/ glomeruloid-microvascular-proliferation+) phenotype of BRCA1- related breast cancer. *Cancer Res* 2004;64:830- 835.

48. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and longterm survival in patients with triple negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81.
49. Balko M, Wang K, Sanders ME, Kuba MG, Pinto JA, Doimi F, et al. Profiling of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies targetable molecular alterations in the treatment-refractory residual disease. *Cancer Research*. 2012;72(24):S3-6.
50. Gluz O, Nitz UA, Harbeck N, et al. Triple-negative high-risk breast cancer derives particular benefit from dose intensification of adjuvant chemotherapy: results of WSG AM-01 trial. *Ann Oncol* 2008;19:861-870.
51. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecanrefractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
52. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006;33:369-385.
53. Corkery B, Crown J, Clynes M, et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:862-867.
54. Sartor C, Zhou H, Perou C, et al. Basal-like breast tumor derived cell lines are growth inhibited and radiosensitized by epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:(Abstr 311).
55. Sarrio D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D, et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res* 2008;68:989- 997.
56. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:388-393.

57. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917.
58. Finn RS, Lau A, Kalous O, et al. Pre-clinical activity of the PARP inhibitor AZD2281 in human breast cancer cell lines and in combination with DNA damaging agents. *Cancer Res* 2009;69:Abstr 1038.
59. Huang F, Reeves K, Han X, et al. Identification of candidate molecular markers predicting sensitivity in solid tumors to dasatinib: rationale for patient selection. *Cancer Res* 2007;67:2226–2238.
60. Finn R, Dering J, Ginther C, et al. Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basalttype/“triple-negative” breast cancer cell lines growing in vitro. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:319.
61. Linderholm BK, Klintman M, Grabau D, et al. Significantly higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival after recurrences in premenopausal node negative patients with triple negative breast cancer. *Cancer Res* 2009;69.
62. Ryden L, Ferno M, Stal O, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 is a significant negative prognostic biomarker in triple-negative breast cancer: results from a controlled randomised trial of premenopausal breast cancer. *Cancer Res* 2009;69.
63. Liu, Y., Xin, T., Huang, Y., Shen, X., Li, L., Lv, J., Jin, H., Song, W., Teng, C., Jiang, Y. Pronóstico del cáncer de mama triple negativo en mujeres jóvenes: estudio retrospectivo de 216 casos. *Med Oncol*;31(12):222, 2014 Dec. Estados Unidos.
64. Mehner, C., Hockla, A., Miller, E., Ran, S., Radisky, C., Radisky, S. Tumor producido por metaloproteinasas de matriz celular (MMP-9) impulsa la progresión

maligna y metástasis de cáncer de mama triple negativo de tipo basal. *Oncotarget*;5(9):2736-49, 2014 May 15. Estados Unidos.

65. Morales, S., Novoa, A., Gil, L., Bernardi, S., Mac Donnel, M., Zwenger, A. Características clínicas y patológicas del cáncer de mama triple negativo y su comparación con los otros subtipos en pacientes del Hospital Provincial Neuquén. *Rev. argent. mastología*;33(119):127-137, jul. 2014.

66. Sentís, M., Tortajada L. Características de imagen del carcinoma triple negativo. *Rev. senol. patol. mamar.* (Ed. impr.);25(1):22-31, ene.-mar.2012.

67. Lacruz, J., Márquez, M., López, F., Borges, R., Valero, J., Valero O. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Rev. venez. oncol*;24(2):98-106, abr.-jun. 2012.

68. Vera, G. Cáncer de mama en la Unidad Oncológica del Hospital Nacional Daniel A. Carrión: aspectos histopatológicos e inmunohistoquímicos. *Acta cancerol*;37(1):5-7, 2009. Lima.

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. Ficha..... Año de atención.....

Edad

Nivel de instrucción: () Ninguno () Primaria () Secundaria () Superior

Estado civil: () Soltera () Casada () Conviviente () Viuda () Separada

Ocupación: () Empleada () Obrera () Comerciante () Independiente () Desocupada
() Ama de casa

Procedencia..... Nivel socioeconómico: () Solvente () Insolvente

Paridad..... IMC: () Normal () Sobrepeso () Obesidad

Hábitos nocivos: () Alcohol () Tabaco () Drogas

Tiempo de enfermedad.....meses

Manifestaciones clínicas: () Tumoración () Secreción () Retracción del pezón
() Asimetría de la mama () Depresiones en la piel () Adenopatías

Otros.....

Estadio clínico.....T.....N.....M.....

Subtipo histológico: () Carcinoma ductal invasivo () Carcinoma lobulillar invasivo
() Carcinoma metaplásico () Carcinoma mioepitelial () Carcinoma neuroendocrino
() Carcinoma apocrino () Carcinoma medular () Carcinoma secretor mamario
() Otros.....

Grado de diferenciación () Grado 1 () Grado 2 () Grado 3 () No precisado

Tamaño del tumor.....cm

Tratamiento:

() Cirugía. Técnica.....

() Quimioterapia neoadyuvante: Esquema.....

() Quimioterapia adyuvante: Esquema.....

() Radioterapia.....

() Agentes antiantiogénicos.....

() Otros.....

Resultados del tratamiento: Remisión: () Si () No Recidiva: () Si () No

Lugar de recidiva. () Local () Hueso () Cerebro () Pulmón () Otros.....

Tiempo de recidiva:meses

Mortalidad: () Si No () Tiempo de supervivencia.....meses.